



(12)

SOLICITUD de PATENTE

(43) Fecha de publicación: **07/03/2007**

(22) Fecha de presentación: **08/01/2007**

(21) Número de solicitud: **2007000009**

(86) Número de solicitud PCT: **EP 05/06984**

(87) Número de publicación PCT: **WO 2006/002884 (12/01/2006)**

(30) Prioridad(es): **01/07/2004 DE 102004032049.7**
14/07/2004 US 10/890,763

(71) Solicitante:
GRUNENTHAL GMBH.*
Zieglerstrasse 6 52078 Aachen DE

(72) Inventor(es):
Johannes BARTHOLOMAUS
Burghohenweg 5 Aachen 52080 DE
Heinrich KUGELMANN

(74) Representante:
JOSE B. DUMONT*
Varsovia 44-Pisos 2 y 3 Distrito Federal 06600 MX

(54) Título: **FORMA FARMACEUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AL ABUSO.**

(54) Title: **ORAL DOSAGE FORM SAFEGUARDED AGAINST ABUSE.**

(57) **Resumen**

La presente invencion se relaciona con una forma farmaceutica oral, protegida frente al abuso, con liberacion controlada de opioides para una administracion unica diaria, caracterizada porque comprende al menos un opioide (A) con potencial de crear dependencia, al menos un polimero (C) sintético o natural, opcionalmente adyuvantes de matriz de liberacion sostenida, opcionalmente al menos un recubrimiento de liberacion sostenida, adyuvantes (B) fisiologicamente compatibles, opcionalmente una cera (D) y de modo que el componente (C) y/o CD) presenta, respectivamente, una resistencia a la rotura de al menos 500 N, preferiblemente 750 N.

(57) **Abstract**

The invention relates to an oral dosage form, which is safeguarded against abuse and which has a controlled opioid release for a once daily administering. The invention is characterized in that the oral dosage form comprises at least one opioid with an abuse potential (A), at least one synthetic and/or natural polymer (C), optionally comprises retarding matrix materials, physiologically compatible adjuvants (B), optionally comprises a wax (D), and optionally comprises at least one retarding coating. Constituents (C) or (D) each have a breaking resistance of at least 500 N, preferably at least 750 N.

FORMA FARMACÉUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AL ABUSO

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con una forma
5 farmacéutica oral, protegida frente al abuso, con
liberación controlada de opioides para una administración
única diaria, que comprende al menos un opioide (A) con
potencial de crear dependencia, al menos un polímero (C)
sintético o natural, opcionalmente adyuvantes de matriz de
10 liberación sostenida, opcionalmente al menos un
recubrimiento de liberación sostenida, opcionalmente al
menos adyuvantes (B) fisiológicamente compatibles,
opcionalmente una cera (D) y de modo que el componente (C)
y/o (D) presenta, respectivamente, una resistencia a la
15 rotura de al menos 500 N, preferiblemente 750 N.

Según la invención, por la designación opioides,
se entienden compuestos que interaccionan con al menos un
receptor opioide. En particular se entienden como tales
compuestos opioides que presentan un potencial de crear
20 dependencia, opioides con excepción de (1R,2R)-3-(3-
dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, sus compuestos
fisiológicamente aceptables como sales y/o sus derivados,
así como los estereoisómeros correspondientes y/o
compuestos farmacéuticamente aceptables o derivados.

25 Preferiblemente, los opioides se utilizan para la

analgesia. Para ello se utilizan con frecuencia analgésicos en tratamientos de larga duración, por ejemplo en el caso de dolores relacionados con tumores o crónicos. Especialmente en el caso de un tratamiento de larga
5 duración es importante posibilitarle al paciente una buena calidad de vida. A las medidas que aumentan la calidad de vida de un paciente pertenecen, entre otros, formas farmacéuticas que permiten una administración única diaria. Pero tales formas farmacéuticas que liberan el principio
10 activo de manera sostenida son, debido a su cantidad relativamente alta de opioide, especialmente atractivas para los fármaco dependientes para producir lo más rápidamente posible los estados deseados, de embriaguez, euforizantes.

15 Pero como las formas farmacéuticas de liberación sostenida que contienen opioides con potencial de crear dependencia, normalmente incluso en el caso de una toma oral de cantidades altas desde el punto de vista de abuso, no conducen al "subidón" deseado por el fármaco
20 dependiente, el fármaco dependiente tritura, por ejemplo, machaca y esnifa estas formas farmacéuticas que se presentan, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas, o extrae los principios activos del polvo así obtenido con ayuda de un líquido acuoso y se aplica por vía parenteral,
25 especialmente por vía intravenosa, la disolución

resultante, opcionalmente tras filtración mediante algodón o celulosa. En este tipo de administración, en comparación al abuso por vía oral, pero también nasal, se produce una distribución todavía adicionalmente acelerada del opioide con el resultado deseado por el fármaco dependiente, concretamente el "subidón".

Para evitar el abuso, en el documento US-A-4.070.494 se propuso añadir a la forma farmacéutica un agente expansible. Con la adición de agua para la extracción del opioide, éste se expande y hace que el filtrado separado del gel sólo contenga una pequeña cantidad de principio activo. El comprimido de varias capas dado a conocer en el documento WO 95/20947, que presenta de manera separada en diferentes capas un opioide y al menos un formador de gel, respectivamente, se basa también en un planteamiento correspondiente para evitar el abuso por vía parenteral.

Otro planteamiento para evitar el abuso por vía parenteral se da a conocer en el documento WO 03/015531 A2. En él se describe una forma farmacéutica que contiene un opioide analgésico y un colorante como agente de rechazo. El color que se libera mediante manipulación indebida de la forma farmacéutica, debe disuadir al fármaco dependiente de utilizar esta forma farmacéutica manipulada.

Otra posibilidad conocida para dificultar el

abuso consiste en añadir a la forma farmacéutica un antagonista del opioide, como por ejemplo naloxona o naltrexona o compuestos que conducen a reacciones fisiológicas de rechazo, como por ejemplo raíces de
5 ipecacuana =inductor del vómito o sustancias amargas.

Pero como todavía en la mayoría de los casos, para el abuso de formas farmacéuticas con liberación controlada de un opioide, es necesaria la pulverización de las formas farmacéuticas, el objetivo de la presente
10 invención fue dificultar y/o evitar la pulverización de la forma farmacéutica previa al abuso con los agentes que están a disposición normalmente para el potencial abuso y de esta manera, poner a disposición una forma farmacéutica con liberación controlada para opioides con potencial de
15 crear dependencia, que garantice en el caso de una aplicación correcta el efecto terapéutico deseado para una administración única diaria, pero a partir de la cual no puedan convertirse los opioides en una forma adecuada para el abuso mediante simple pulverización.

20 Este objetivo se alcanzó mediante la preparación de la forma farmacéutica oral según la invención, protegida frente al abuso, con liberación controlada de al menos un opioide para una administración única diaria que, además de al menos un opioide (A) y/o al menos uno de sus compuestos
25 fisiológicamente compatibles, preferiblemente sus sales o

solvatos o derivados, preferiblemente amidas, ésteres o éteres, y/o al menos un compuesto estereoisómero correspondiente, preferiblemente enantiómeros, estereoisómeros, diastereómeros o racematos
5 correspondientes y/o sus compuestos aceptables fisiológicamente como sales o solvatos o derivados como amidas, éteres o ésteres, con potencial para crear dependencia, comprende al menos un polímero (C) sintético o natural, opcionalmente al menos un adyuvante de matriz de
10 liberación sostenida, opcionalmente al menos un recubrimiento de liberación sostenida, opcionalmente adyuvantes (B) fisiológicamente compatibles, opcionalmente al menos una cera (D) , de modo que el componente (C) y/o (D) presenta, cada uno, una resistencia a la rotura de al
15 menos 500 N, de al menos 750 N.

Mediante el uso de los componentes (C) y opcionalmente (D) con la resistencia mínima a la rotura citada (determinada como se da a conocer en la presente invención), preferiblemente en tales cantidades que la
20 forma farmacéutica también presente una resistencia mínima a la rotura tal de al menos 500 N, preferiblemente de al menos 750 N, se consigue evitar una pulverización de la forma farmacéutica con los medios habituales y de esta manera dificultar notablemente y/o evitar el abuso
25 subsiguiente, preferiblemente un abuso por vía nasal o

parenteral.

Sin una trituración suficiente de la forma farmacéutica, no es posible una aplicación segura por vía parenteral, especialmente intravenosa o nasal, o la
5 extracción del principio activo dura demasiado para el fármaco dependiente o el "subidón" no se produce en el caso de la toma oral abusiva o no de manera suficiente, ya que no tiene lugar una liberación espontánea. Según la invención, por trituración se entiende la pulverización de
10 la forma farmacéutica con medios habituales que normalmente están a disposición del fármaco dependiente, como por ejemplo, un mortero y pistilo, un martillo, un mazo u otro medio utilizable para pulverizar bajo acción de una fuerza. Por tanto, la forma farmacéutica según la invención es
15 adecuada para evitar el abuso por vía parenteral, nasal y/u oral de opioides con potencial de crear dependencia.

Los opioides con potencial de crear dependencia son conocidos para el experto, así como su dosificación y método para su producción y pueden presentarse en la forma
20 farmacéutica según la invención como tales, en forma de sus derivados correspondientes, especialmente ésteres o éteres, o respectivamente en forma de sus compuestos fisiológicamente compatibles, especialmente en forma de sus sales o solvatos, como racematos o estereoisómeros. La
25 forma farmacéutica según la invención es adecuada también

para la administración de varios opioides.

Preferiblemente se utiliza para la administración de un opioide determinado a seres humanos o mamíferos, preferiblemente a seres humanos para la analgesia durante
5 un periodo de al menos 24 horas.

Sustancias, que entran en la clase de los opioides, son conocidas para el experto por ejemplo a partir de "Opioid Analgesics" de Alan F. Casy entre otras la edición de 1986, en particular también las páginas 508 a
10 518, Plenum Publishing Corporation, "Analgesics" de H. Buschmann, edición de 2002, las páginas 171 a 245, WILEY-VCH y "Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry" de Elmar Friedrichs y otros, 6. edición, páginas 1 a 53, WILEY-VCH. Los opioides allí citados y sus metabolitos se
15 prefieren especialmente. La descripción correspondiente se introduce aquí como referencia y se considera parte de la presente divulgación.

Las formas farmacéuticas según la invención son adecuadas de manera muy especial para evitar el abuso de un
20 opioide que se selecciona del grupo que consiste en N-{ 1-[2-(4-etil-5-oxo-2-tetrazolin-1-il)etil]-4-metoximetil-4-piperidil} propionanilida (alfentanilo), alilprodina, alfaprodina, anileridina, bemidona, bencilmorfina, bezitramida, 17-ciclopropilmetil-4,5a-epoxi-7a[(S)-1-
25 hidroxil-1, 2,2-trimetil-propil]-6-metoxi-6, 14-endo-

etanomorfinan-3-ol (buprenorfina), butorfanol,
 carfentanilo, clofedanol, clonitazen, (-)-metil-[3 β -
 benzoiloxi-2 β (1aH,5aH)-tropancarboxilato] (cocaína), 4,5 α -
 epoxi-3-metoxi-17-metil-7-morfinen-6 α -ol (codeína),
 5 desomorfina, dextromoramida, (+)-(1-bencil-3dimetilamino-2-
 metil-1-fenilpropil)propionato (dextropropoxifeno),
 dezocina, diampromida, diamorfona, 4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-
 metil-6 α -morfinanol (dihidrocodeína), 4,5 α -epoxi-17-metil-
 3,6 α -morfinandiol (dihidromorfina), dimenoxadol,
 10 dimefetamol, dimetiltiambuteno, dioxafenilbutirato,
 dipipanona, dihidromorfona, eptazocina, etoheptazina,
 etilmetiltiambuteno, 4,5 α -epoxi-3-etoxi-17-metil-7-
 morfinen-6 α -ol (etilmorfina), etonitaceno, 4,5 α -epoxi-7 α -
 (1-hidroxi-1-metilbutil)-6-metoxi-17-metil-6,14-endo-eteno-
 15 morfinan-3-ol (etorfina), fenpipramida, N-(1-fenetil-4-
 piperidil)propionanilida (fentanilo), heroína, 4,5 α -epoxi-
 3-metoxi-17-metil-6-morfinanona (hidrocodona), 4,5 α -epoxi-
 3-hidroxi-17-metil-6-morfinanona (hidromorfona),
 hidroxipetidina, isometadona, hidroximetilmorfinano, 1-[4-
 20 (3hidroxifenil)-1-metil-4-piperidil]-1-propanona
 (cetobemidona), (3S,6S)-6-dimetilamino-4,4-difenilheptan-3-
 ilacetato (levacetilmetadol), (-)-6-dimetilamino-4,4-
 difenil-3heptanona (levometadona), (-)-17-metil-3-morfinanol
 (levorfanol), levofenacilmorfano, levoxemacina,
 25 lofentanilo, meperidina, 2-metil-2-

propiltrimetilendicarbamato, meptazinol, metazocina,
 metadona, metilmorfina, metopón, 3-metilfentanilo, 4-5
 metilfentanilo, 4,5 α -epoxi-17-metil-7-morfinen-3,6 α -diol
 (morfina), morfina-6-glucurónido, mirofina, nalbufeno,
 5 nalorfina, narceína, nicomorfina, 6-dimetilamino-4,4-
 difenil-3-hexanona (normetadona), normorfina, norpipanona,
 la savia coagulada de las plantas que pertenecen al género
Pepever somniferum (opio), 4,5 α -epoxi-14-hidroxi-3-5
 metoxi-17-metil-6-morfinanona (oxicodona), oximorfona,
 10 plantas y partes vegetales de las plantas que pertenecen al
 género *Papaver somniferum* (incluido el subgénero *setigerum*)
 (*Papaver somniferum*), papavereto, 1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,
 11-dimetil-3-(3-metil-2-butenil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-
 ol (pentazocina), etil-(1-metil-4-fenil-4-
 15 piperidincarboxilato) (petidina), fenadoxona, fenomorfano,
 fenazocina, fenoperidina, piminodina, folcodeína, 1'-(3-
 cian-3,3-difenilpropil)[1 ,4'-bipiperidin]-4'-carboxamida
 (piritramida), proheptazina, promedol, properidina,
 propoxifeno, metil{3-[4-metoxicarbonil-4-(N-
 20 fenilpropanamido)piperidino]propanoato} (remifentanilo), N-
 {4metoximetil-1-[2-(2-tienil)etil]-4-
 piperidil}propionanilida (sufentanilo), 2-dimetilamino-
 1fenil-3-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo (tilidina, cis
 y trans), tebaína, tramadol, (1 R, 2R, 4S)-2-
 25 [(dimetilamino)metil-4-(p-fluorobenciloxi)-1-

(metoxifenil)ciclohexanol, (1 R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol, (1 S, 2S)-3(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol, (2R, 3R)-1-dimetilamino-3(3-metoxifenil)-2-metil-pentan-3-01, (1 RS, 3RS, 6RS)-6-

5 dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexano-1 ,3-diol, preferiblemente como racemato, 2-(4-isobutil-fenil)-propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-

20 fenilo, 2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil) fenilo, 2-(4-

10 isobutil-fenil)-propionato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1enil)-fenilo, 2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propionato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1enil)-fenilo, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)2-acetoxi-4-trifluorometil-

15 benzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-trifluorometil-benzoico, éster 3-(2dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-4-cloro-2-hidroxibenzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-

20 ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)2-hidroxi-4-metil-benzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenilílico del ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metoxi-benzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-2-hidroxi-5-nitro-

25 benzoico, éster 3-(2dimetilaminometil-1-hidroxi-

ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-2',4'-difluoro-3-hidroxi-bifenil-4-carboxílico, así como para compuestos estereoisoméricos correspondientes, respectivamente sus derivados correspondientes, especialmente amidas, ésteres o éteres, y respectivamente sus compuestos fisiológicamente compatibles, especialmente sus sales y solvatos, de manera especialmente preferida clorhidratos, sulfatos, sacarinos, metabolitos activos, difenoxilato, levometadona, nortilidina, piritramida y viminol.

La forma farmacéutica según la invención es adecuada especialmente para evitar el abuso de un principio activo opioide seleccionado del grupo que comprende oxycodona, hidromorfona, morfina, oximorfona, tramadol y sus derivados o compuestos fisiológicamente compatibles, preferiblemente sus sales y solvatos, preferiblemente sus clorhidratos, sulfatos, sacarinos, y/o sus estereoisómeros y/o compuestos y/o derivados correspondientes.

Además, la forma farmacéutica según la invención es adecuada especialmente para evitar el abuso de un principio activo opioide seleccionado del grupo que comprende (2R, 3R)-1-dimetilamino--3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol, (1 RS, 3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexano-1,3-diol, (1 R, 2R)-3-(2-dimetilaminoetil-ciclohexil)-fenol, sus sales

fisiológicamente compatibles, preferiblemente clorhidratos, sulfatos, sacarinos, enantiómeros, estereoisómeros, diastereómeros y racematos fisiológicamente compatibles y sus derivados fisiológicamente compatibles, preferiblemente
5 éteres, ésteres o amidas.

Estos compuestos y/o sus métodos de producción están descritos en la EP-A-693475 o bien EP-A-780369. Las descripciones correspondientes se incorporan en el presente documento como referencia y se consideran como parte de la
10 revelación. La dosificación en la forma farmacéutica de liberación sostenida se elige de modo que está garantizada para una administración única diaria. El experto conoce las dosificaciones correspondientes.

En la forma farmacéutica según la invención, el
15 contenido de principio activo se encuentra principalmente entre 0,05 a 80 % por peso, en particular preferiblemente entre 0,05 y 60 % por peso y muy en particular preferiblemente entre 0,05 y 40% por peso.

Para conseguir la resistencia a la rotura
20 necesaria de la forma farmacéutica según la invención, se utiliza al menos un polímero (C) sintético, semi-sintético o natural con una resistencia a la rotura, medida según el método dado a conocer en la presente solicitud, de al menos 500 N, preferiblemente 750 N. Para ello, se utiliza
25 preferiblemente al menos un polímero seleccionado del grupo

que comprende poli(óxidos de alquilenos), preferiblemente poli(óxidos de metileno), poli(óxidos de etileno), poli(óxidos de propileno), poliolefinas, preferiblemente polietilenos, polipropilenos, poli(cloruros de vinilo),
5 policarbonatos, poliestirenos, polimetacrilatos, sus copolímeros y mezclas de al menos dos representantes de las clases poliméricas mencionadas o de los polímeros. En particular preferiblemente se utiliza un polímero soluble en agua o expansible en agua. Preferidos son poli(óxidos de
10 alquilenos) de elevado peso molecular, termoplásticos. Especialmente preferidos son poli(óxidos de etileno), con un peso molecular de al menos 0,5 millones, preferiblemente de al menos 5 de 1 millón, en particular preferiblemente de 1 millón a 15 millones, determinado mediante mediciones
15 reológicas. Los poli(óxidos de etileno) presentan una viscosidad a 25°C de desde 4500 hasta 17600 cP, medida en una disolución acuosa al 5 % por peso del polímero con ayuda de un viscosímetro Brookfield, modelo RVF (husillo No. 2/ velocidad de rotación 2 rpm), de desde 400 hasta
20 4000 cP, medida en una disolución acuosa al 2 % por peso del polímero con ayuda del viscosímetro mencionado (pero con husillo No. 1 o 3 / velocidad de rotación 10 rpm) o de desde 1650 hasta 10000 cP, medida en una disolución acuosa al 1% por peso del polímero con ayuda del viscosímetro
25 mencionado (pero con husillo No. 2 / velocidad de rotación

2 rpm) (véase Handbook of Pharmaceutical Excipients de Raymond C. Rowe entre otros, edición 4., 15 2003, página 460).

5 Los polímeros se utilizan preferiblemente en forma de polvo para la producción de la forma farmacéutica según la invención. Pueden ser solubles o expansibles en agua.

Preferiblemente se utiliza el componente (C) en una cantidad de 20 a 99,9 % por peso, en particular 10 preferiblemente de al menos 35 % por peso, muy en particular preferiblemente de al menos 50% por peso, en relación al peso total de la forma farmacéutica.

Como adyuvantes (B) pueden utilizarse los adyuvantes habituales conocidos para la formulación de 15 formas farmacéuticas sólidas. Estos son preferiblemente plastificantes, como polietilenglicol, en cantidades de 0,01 a 20 % por peso, en particular preferiblemente hasta 15% por peso y muy en particular preferiblemente hasta 10% por peso, adyuvantes que modifican la liberación de 20 principio activo, como se indican a continuación, preferiblemente polímeros hidrofóbicos o hidrófilos, preferiblemente hidrófilos, muy en particular preferiblemente hipromelosa o hidroxipropilcelulosa, y/o antioxidantes. Como antioxidantes se adecuan ácido 25 ascórbico, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, sales

del ácido ascórbico, monotioglicerol, ácido fosforoso, vitamina C, vitamina E y sus derivados, bisulfito de sodio, en particular preferiblemente butilhidroxitolueno (BHT) o butilhidroxianisol (BHA) y alfa-tocoferol.

5 El antioxidante se utiliza preferiblemente en cantidades de 0,01 a 10% por peso, preferiblemente de 0,03 a 5% por peso, en relación al peso total de la forma farmacéutica.

Además, para conseguir la resistencia a la rotura
10 necesaria de la forma farmacéutica según la invención, aparte de los polímeros anteriormente mencionados, puede utilizarse adicionalmente al menos una cera (D) natural, semi-sintética o sintética con una resistencia a la rotura, medida según el método dado a conocer en la presente
15 solicitud, de al menos 500 N, preferiblemente de 750 N. Se prefieren ceras con un punto de ablandamiento de al menos 60°C. Se prefieren especialmente la cera de carnauba y la cera de abejas. Se prefiere muy especialmente la cera de carnauba. La cera de carnauba es una cera natural que se
20 obtiene de las hojas de la palma de carnauba y presenta un punto de ablandamiento de 90°C como máximo. En el caso de uso adicional del componente de cera, éste se utiliza junto con al menos un polímero (C), preferiblemente con al menos un poli(óxido de etileno), en tales cantidades que la forma
25 farmacéutica presenta una resistencia a la rotura de al

menos 500 N, preferiblemente 750 N, medida según el método dado a conocer en la presente solicitud.

Las formas farmacéuticas según la invención destacan porque, debido a su dureza, no pueden pulverizarse con ayuda de los medios de trituración habituales como mortero y pistilo. De esta manera es prácticamente imposible un abuso por vía oral, parenteral, especialmente intravenosa o nasal. Sin embargo, para prevenir cualquier posible abuso de las formas farmacéuticas según la invención, las formas farmacéuticas según la invención pueden contener en una forma de realización preferida como adyuvantes (B) otros agentes que dificultan o impiden el abuso.

Así, la forma farmacéutica según la invención, protegida frente al abuso, puede presentar además de al menos un opioide con potencial de crear dependencia, al menos un polímero (C) y opcionalmente al menos una cera (D), también al menos uno de los siguientes componentes (a)-(f) que evitan el abuso, como adyuvantes (B):

(a) al menos una sustancia que irrita la cavidad nasal y/o faríngea,

(b) al menos un agente que aumenta la viscosidad, que con ayuda de una cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso, preferiblemente como un extracto acuoso obtenido a partir de la forma farmacéutica, forma un gel

que preferiblemente al introducirlo en otra cantidad de un líquido acuoso se sigue distinguiendo visualmente,

(c) al menos un antagonista para los opioides presentes con potencial de crear dependencia,

5 (d) al menos un emético,

(e) al menos un colorante como agente de rechazo,

(f) al menos una sustancia amarga.

Los componentes (a) a (f) son adecuados cualquiera de ellos de por sí como protección adicional de la forma farmacéutica según la invención frente al abuso. Así, es adecuado el componente (a) preferiblemente para proteger frente al abuso por vía nasal, oral y/o parenteral, preferiblemente intravenosa, el componente (b) preferiblemente frente al abuso por vía parenteral, en particular preferiblemente por vía intravenosa y/o nasal, el componente (c) preferiblemente frente al abuso por vía nasal y/o parenteral, en particular preferiblemente por vía intravenosa, el componente (d) preferiblemente frente al abuso por vía parenteral, en particular preferiblemente por vía intravenosa, y/u oral y/o nasal, el componente (e) como agente disuasorio visual frente al abuso por vía oral o parenteral y el componente (f) frente al abuso por vía oral o nasal. Mediante el uso conjunto de al menos uno de los componentes anteriormente mencionados se consigue
25 dificultar de manera todavía más eficaz el abuso en el caso

de las formas farmacéuticas según la invención.

En una forma de realización, la forma farmacéutica según la invención también puede presentar dos o varios de los componentes (a)-(f) en una combinación, 5 preferiblemente en las combinaciones (a), (b) y opcionalmente (c) y/o (f) y/o (e) o bien (a), (b) y opcionalmente (d) y/o (f) y/o (e).

En otra forma de realización, la forma farmacéutica según la invención puede presentar todos los 10 componentes (a)-(f).

Si la forma farmacéutica según la invención comprende como protección adicional frente al abuso el componente (a), según la invención, se tienen en cuenta como sustancias que irritan la cavidad nasal y/o faríngea 15 todas las sustancias que en el caso de la aplicación correspondiente a través de la cavidad nasal y/o faríngea producen una reacción del organismo que o bien es tan desagradable para el fármaco dependiente que no quiere o puede continuar la aplicación, por ejemplo, un escozor, o 20 bien contrarresta la absorción del(de los) opioide(s) y/u opiáceo(s) correspondientes de modo fisiológico, por ejemplo, mediante aumento de la secreción nasal o estornudos. Estas sustancias que irritan normalmente la cavidad nasal y/o faríngea también pueden producir en el 25 caso de la aplicación por vía parenteral, especialmente

intravenosa, una sensación muy desagradable hasta dolor insoportable, de modo que el fármaco dependiente no quiere o puede continuar por más tiempo la aplicación.

Sustancias que irritan la cavidad nasal y/o
5 faríngea especialmente adecuadas son aquellas sustancias que producen un escozor, un picor, un estornudo, un aumento de la secreción o una combinación de al menos dos de estas irritaciones. El experto conoce las sustancias correspondientes y las cantidades a utilizar normalmente o
10 éstas pueden ser determinadas mediante ensayos preliminares.

La sustancia que irrita la cavidad nasal y/o faríngea del componente (a) se basa preferiblemente en una o varias sustancias o una o varias partes vegetales de al
15 menos una droga de sustancia picante.

Las drogas de sustancias picantes correspondientes son en sí conocidas para el experto y se describen, por ejemplo, en "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" del Prof. Dr. Hildebert
20 Wagner, 2a edición revisada, editorial Gustav Fischer, Stuttgart-New York, 1982, páginas 82 y siguientes. La descripción correspondiente se incorpora en el presente documento como referencia y se considera como parte de la revelación.

25 Por unidad de dosificación se entiende una unidad

de dosis separada o separable, como por ejemplo un comprimido o una cápsula.

Preferiblemente, a la forma farmacéutica según la invención puede añadirsele como componente (a) una o varias
5 sustancias de al menos una droga de sustancia picante, seleccionada del grupo que consiste en *Allii sativi Bulbus*, *Asarí Rhizoma* c. *Herba*, *Calamí Rhízoma*, *Capsíci fructus* (pimiento picante), *Capsíci fructus acer* (pimienta de cayena), *Curcumae longae Rhizoma*, *Curcumae xanthorrhízae*
10 *Rhízoma*, *Galangae Rhizoma*, *Myrísticae Semen*, *Piperis nigrí fructus* (pimienta), *Sinapis alba (Erucae) Semen*, *Sínapis nigrí Semen*, *Zedoariae Rhizoma* y *Zingiberis Rhízoma*, en particular preferiblemente del grupo que consiste en *Capsici fructus* (pimiento picante), *Capsíci Fructus acer*
15 (pimienta de cayena) y *Píperis nigrí fructus* (pimienta). En caso de las sustancias de las drogas de sustancias picantes se trata preferiblemente de compuestos de o-metoxi(metil)-fenol, compuesto de amidas ácidas, aceites de mostaza o compuestos de sulfuro o de compuestos derivados de éstos.

20 Se prefiere especialmente al menos una sustancia de las drogas de sustancias picantes seleccionada del grupo que consiste en miristicina, elemicina, isoeugenol, beta-asarona, safrol, gingeroles, xantorrizol, capsaicinoides, preferiblemente capsaicina, piperina, preferiblemente
25 trans-piperina, glucosinolatos, preferiblemente basados en

aceites de mostaza no volátiles, en particular preferiblemente basados en aceite de phidroxibencil-mostaza, aceite de metilmercapto-mostaza o aceite de metilsulfonil-mostaza, y compuestos derivados de estas
5 sustancias. Preferiblemente, la forma farmacéutica según la invención puede contener las partes vegetales de las drogas de sustancias picantes correspondientes en una cantidad de desde el 0,01 hasta el 30 % por peso, en particular preferiblemente del 0,1 al 0,5% por peso, en cada caso con
10 respecto al peso total de la unidad de administración.

Si se utiliza una o varias sustancias de las drogas de sustancias picantes correspondientes, su cantidad en una unidad de administración según la invención es preferiblemente del 0,001 al 0,005% por peso, con respecto
15 al peso total de la unidad de administración.

Otra posibilidad para prevenir adicionalmente el abuso en el caso de la forma farmacéutica según la invención consiste en añadir al menos un agente que aumenta la viscosidad, como otro componente (b) que impide el abuso
20 a la forma farmacéutica, el cual en una cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso, preferiblemente en forma de un extracto acuoso obtenido a partir de la forma farmacéutica, forma un gel que prácticamente no puede aplicarse sin riesgo y que preferiblemente, incluso al
25 introducirlo en otra cantidad de un líquido acuoso, se

sigue distinguiendo visualmente.

Una distinción visual en el sentido de la presente solicitud significa que el gel que contiene opioide y/u opiáceo formado con ayuda de una cantidad
5 mínima necesaria de líquido acuoso, al introducirlo preferiblemente con ayuda de una aguja de inyección, en otra cantidad de líquido acuoso de 37°C permanece esencialmente insoluble y cohesivo y no puede dispersarse tan fácilmente que sea posible una aplicación parenteral,
10 en particular intravenosa, sin riesgo. Preferiblemente, la duración de la distinción visual es de al menos un minuto, preferiblemente de al menos minutos.

El aumento de la viscosidad hasta gel hace que sea más difícil o incluso imposible su paso a través de la
15 aguja o su inyectabilidad. Siempre que el gel pueda seguir distinguiéndose visualmente, significa que el gel obtenido al introducirlo en otra cantidad de líquido acuoso, por ejemplo, mediante inyección en sangre, permanece en primer lugar en forma de un hilo generalmente cohesivo, que aunque
20 se rompe en pequeños fragmentos mediante acciones mecánicas, sin embargo no puede dispersarse o incluso disolverse de modo que sea posible una aplicación por vía parenteral, especialmente intravenosa sin riesgo. En combinación con al menos otro componente (a), (d) a (f)
25 presente, esto produce adicionalmente escozor desagradable,

vómitos, mal sabor y/o disuasión visual.

Por tanto, una aplicación intravenosa de un gel correspondiente conduciría con una elevada probabilidad a la oclusión de los vasos, unida a daños graves para la salud del fármaco dependiente.

Para comprobar si un agente que aumenta la viscosidad es adecuado como componente (b) para su utilización en la forma farmacéutica según la invención, se mezcla(n) el(los) opioide(s) y/u opiáceo(s) con el agente que aumenta la viscosidad y se suspende(n) en 10 ml de agua a una temperatura de 25°C. Si en este caso se forma un gel que cumple las condiciones anteriormente mencionadas, el correspondiente agente que aumenta la viscosidad es adecuado para evitar o impedir adicionalmente el abuso adicional en el caso de las formas farmacéuticas según la invención.

Si se añade a la forma farmacéutica obtenida mediante el método según la invención el componente (b), se utilizan preferiblemente uno o varios agentes que aumentan la viscosidad, que se seleccionan del grupo que comprende celulosa microcristalina con el 11 % por peso de carboximetilcelulosa sódica (Avicel® RC 591), carboximetilcelulosa sódica (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), poli(ácido acrílico) (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), harina de semilla de

algarroba (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), pectinas de frutas cítricas o manzanas (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), almidón de maíz de cera (C*Gel 04201®), alginato de sodio (Frimulsion ALG (E401)®), harina de
5 semilla de guar (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), iota-carragenina (Frimulsion D021®), goma karaya, goma gellan (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), galactomanano (Meyprogat 150 ®), harina de semilla de tara (Polygum 43/1®), alginato de propilenglicol (Protanal-Ester SD-LB®), pectina de
10 manzana, hialuronato de sodio, tragacanto, goma de tara (Vidogum SP 200®), polisacárido fermentado - goma welan (K1A96) y goma xantano (Xantural 180®). Se prefieren especialmente los xantanos. Las denominaciones indicadas entre paréntesis son los nombres comerciales, bajo los
15 cuales se ponen en el mercado los respectivos materiales. En general, una cantidad del(de los) agente(s) que aumentan la viscosidad mencionado(s) del 0,1% al 20% por peso, en particular preferiblemente 0,1 al 5% por peso, con respecto a la cantidad total de la forma farmacéutica es suficiente
20 para cumplir las condiciones anteriormente mencionadas.

Los agentes que aumentan la viscosidad del componente (b), si están previstos, se encuentran en la forma farmacéutica según la invención preferiblemente en cantidades de al menos 5 mg por unidad de administración,
25 es decir, por unidad de dosis.

En una forma de realización especialmente preferida de la presente invención se utilizan como componente (b) aquellos agentes que aumentan la viscosidad que con la cantidad mínima necesaria de líquido acuoso preferiblemente mediante extracción de la forma farmacéutica forman un gel que incluye burbujas de aire. Los geles así obtenidos destacan por un aspecto turbio mediante el cual además se alerta visualmente al potencial fármaco dependiente y se le disuade de su aplicación por vía parenteral.

El componente (C) también puede servir opcionalmente como agente adicional que aumenta la viscosidad, el cual forma un gel con ayuda de una cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso. También es posible disponer de manera separada entre sí espacialmente el componente que aumentan la viscosidad y los demás constituyentes de la forma farmacéutica según la invención.

Además, la forma farmacéutica según la invención puede presentar adicionalmente para prevenir y proteger frente al abuso el componente (e), concretamente uno o varios antagonistas para el(los) opioide(s) y/u opiáceo(s) con potencial de crear dependencia, de modo que el antagonista está dispuesto preferiblemente de manera separada espacialmente del resto de los constituyentes de la forma farmacéutica según la invención y no debe producir

ningún efecto en el caso de un uso correcto.

El experto conoce antagonistas adecuados para evitar el abuso de opioides y éstos pueden presentarse en la forma farmacéutica según la invención como tales o en
5 forma de derivados correspondientes, especialmente ésteres o éteres, o en cada caso en forma de compuestos fisiológicamente compatibles correspondientes, especialmente en forma de sus sales o solvatos.

Como antagonista se utiliza preferiblemente un
10 antagonista seleccionado del grupo que comprende naloxona, naltrexona, nalmeveno, nalida y nalmexoma, en cada caso opcionalmente en forma de un compuesto fisiológicamente compatible correspondiente, especialmente en forma de una base, una sal o solvato. Preferiblemente, si se prevé la
15 incorporación con el componente (c), los antagonistas correspondientes se utilizan en una cantidad de al menos 1 mg, en particular preferiblemente en una cantidad de desde 3 hasta 100 mg, muy en particular preferiblemente de desde 5 hasta 50 mg por forma de administración, es decir, por
20 unidad de dosis.

Preferiblemente, la forma farmacéutica según la invención presenta el 5 componente de antagonista en una dosificación terapéutica usual conocida por el experto, en particular preferiblemente en una dosificación que dobla o
25 triplica la dosificación habitual.

Si la combinación para prevenir y proteger adicionalmente la forma farmacéutica según la invención frente al abuso comprende el componente (d), puede presentar al menos un emético, que se presente
5 preferiblemente en una disposición separada espacialmente del resto de los componentes de la forma farmacéutica según la invención y que no debería producir ningún efecto en el organismo en el caso de un uso correcto.

El experto conoce los eméticos adecuados para
10 evitar adicionalmente el abuso 15 de un opioide y éstos pueden presentarse en la forma farmacéutica según la invención como tales o en forma de derivados correspondientes, especialmente ésteres o éteres, o en cada caso en forma de compuestos fisiológicamente compatibles
15 correspondientes, especialmente en forma de sus sales o solvatos.

Para la forma farmacéutica según la invención, se tiene en cuenta preferiblemente un emético basado en una o varias sustancias de *Ipecacuanhae radix* (raíz de
20 ipecacuana), preferiblemente basado en la sustancia emetina, tal como se describe en "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" del Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2a edición revisada, editorial Gustav Fischer, Stuttgart, New York 1982. La descripción bibliográfica
25 correspondiente se incorpora en el presente documento como

referencia y se considera parte de la revelación.

Preferiblemente, la forma farmacéutica según la invención puede presentar como componente (d) el emético emetina, preferiblemente en una cantidad de al menos 3 mg, 5 en particular preferiblemente de al menos 10 mg y muy en particular preferiblemente en una cantidad de al menos 20 mg por forma farmacéutica, es decir, unidad de dosis.

Asimismo, como emético puede utilizarse preferiblemente apomorfina como protección adicional frente 10 al abuso, preferiblemente en una cantidad preferiblemente de al menos 3 mg, en particular preferiblemente de al menos 5 mg y muy en particular preferiblemente de al menos 7 mg por unidad de dosis.

Si la forma farmacéutica según la invención 15 contiene el componente (e) como adyuvante adicional para evitar el abuso, entonces usando un colorante de este tipo, especialmente al intentar extraer el(los) opioide(s) para una aplicación por vía parenteral, preferiblemente intravenosa, se producirá una coloración intensa de una 20 disolución acuosa correspondiente que puede conducir a disuadir al fármaco dependiente en potencia. También el abuso por vía oral, que se realiza normalmente mediante una extracción acuosa del(de los) opioide(s), puede evitarse por medio de esta coloración. Colorantes adecuados, así 25 como las cantidades requeridas para el efecto disuasorio

necesario deben tomarse del documento WO 03/015531, de modo que la descripción correspondiente debe ser considerada parte de la presente revelación y se incorpora en el presente documento como referencia.

5 Si la forma farmacéutica según la invención contiene como adyuvante adicional que evita el abuso el componente (f), entonces mediante esta adición de al menos una sustancia amarga, a través del empeoramiento de sabor de la forma farmacéutica que aparece con ella, se evita
10 adicionalmente el abuso por vía oral y/o nasal.

Sustancias amargas adecuadas, así como las cantidades eficaces para el uso deben tomarse del documento US 2003/0064099, cuya revelación correspondiente debe ser considerada como revelación de la presente solicitud y se
15 incorpora de esta manera como referencia. Preferiblemente, como sustancias amargas son adecuados aceites aromáticos, preferiblemente esencia de menta, esencia de eucalipto, esencia de almendra amarga, mentol, aromas frutales, preferiblemente sustancias aromáticas de limones, naranjas,
20 limas, pomelo o mezclas de los mismos, y/o benzoato de denatonio (Bitrex ®). Se utiliza de manera especialmente preferida benzoato de denatonio.

Para garantizar una administración única diaria, la forma farmacéutica según la invención presenta el(los)
25 opioide(s) y/u opiáceo(s) con potencial de crear

dependencia al menos en parte en forma de liberación sostenida, de modo que la liberación sostenida del principio activo puede conseguirse con ayuda de materiales y métodos habituales, conocidos para el experto, por ejemplo, mediante integración del(de los) opioide(s) en una matriz de liberación sostenida o mediante la aplicación de uno o varios recubrimientos de liberación sostenida. Pero la liberación del opioide debe controlarse de manera que las condiciones anteriormente mencionadas se cumplan en cada caso, por ejemplo, que en el caso de una aplicación correcta de la forma farmacéutica el(los) opioide(s) se libere(n) de manera prácticamente completa, antes de que el componente (e) y/o (d) opcionalmente presentes puedan desarrollar un efecto perjudicial. Especialmente, la liberación del opioide debe garantizar un efecto analgésico durante al menos 24 horas.

Si la liberación del(de los) opioide(s) a partir de la forma farmacéutica según la invención se controla con ayuda de al menos un recubrimiento de liberación sostenida, el recubrimiento de liberación sostenida puede componerse de materiales habituales, conocidos para el experto.

En una forma de realización preferida de las formas farmacéuticas según la invención, el recubrimiento de liberación sostenida se basa preferiblemente en un polímero insoluble en agua, sintético y/o natural,

opcionalmente modificado o en una cera natural, semi-sintética o sintética o en una grasa o un alcohol graso o en una mezcla de al menos dos de los componentes anteriormente mencionados.

5 Para la producción de una recubrimiento de liberación sostenida se utilizan como polímeros insolubles en agua preferiblemente poli(met)acrilato, de manera especialmente preferida poli(alquil-(C₁₋₄)-(met)acrilato), poli(dialquil-(C₁₋₄)-aminoalquil-(C₁₋₄)-(met)acrilato) y/o
10 sus copolímeros, muy en particular preferiblemente copolímeros de etilacrilato y metilmetacrilato con una relación molar de los monómeros de 2:1 (Eudragit NE300®), copolímeros de etilacrilato, metilmetacrilato y cloruro de trimetilamonimetilmetacrilato con una relación molar de
15 los monómeros de 1:2:0,1 (Eudragit RS®), copolímeros de etilacrilato, metilmetacrilato y cloruro de 20 trimetilamonimetilmetacrilato con una relación molar de los monómeros de 1:2:0,2 (Eudragit RL®) o una mezcla de al menos dos de estos copolímeros anteriormente mencionados.
20 Estos materiales de recubrimiento pueden obtenerse en el mercado como dispersiones de látex acuosas al 30% por peso, es decir, como Eudragit RS300®, Eudragit NE300® o Eudragit RL300® y también se utilizan como tales como material de recubrimiento.

25 Igualmente, como polímeros insolubles en agua

para la producción de un recubrimiento de liberación sostenida de las formas farmacéuticas según la invención pueden utilizarse preferiblemente poli(acetato de vinilo) opcionalmente en combinación con otros adyuvantes. Estos
5 pueden obtenerse en el mercado como dispersión acuosa que contiene 27% por peso de poli(acetato de vinilo), 2,5 % por peso de povidona y 0,3% por peso de laurilsulfato de sodio (Kollicoat SR 30 00®).

En otra forma de realización preferida, los
10 recubrimientos de liberación sostenida de la forma farmacéutica según la invención se basan en derivados de celulosa insolubles en agua, preferiblemente alquilcelulosas, como por ejemplo etilcelulosa o ésteres de celulosa, como por ejemplo acetato de celulosa. Los
15 recubrimientos de etilcelulosa o de acetato de celulosa se aplican preferiblemente a partir de dispersión acuosa de pseudo-látex. Las dispersiones acuosas de pseudo-látex de etilcelulosa se ponen en el mercado como dispersiones al 30% por peso (Aquacoat®) o como dispersiones al 25% por
20 peso (Surelease®).

Si el recubrimiento de liberación sostenida se basa en un polímero insoluble en agua, natural y/o sintético, opcionalmente modificado, la dispersión de recubrimiento o disolución puede presentar, además del
25 polímero correspondiente, un plastificante habitual

fisiológicamente compatible, conocido para el experto, para disminuir la temperatura mínima de formación de película.

Plastificantes adecuados son, por ejemplo, diésteres lipófilos de un ácido dicarboxílico alifático o aromático con C₀-C₄ y un alcohol alifático con C₁-C₅ como por ejemplo ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, sebacato de dibutilo o sebacato de dietilo, ésteres hidrófilos o lipófilos del ácido cítrico, como por ejemplo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetiltributilo o citrato de acetiltrieterilo, polietilenglicoles, propilenglicol, ésteres de la glicerina, como por ejemplo triacetina, Myvacet® (mono y diglicéridos acetilados, de C₂₃H₄₄O₈ a C₂₅H₄₇O₇), triglicéridos de cadena media (Miglyol®), ácido oleico o mezclas de al menos dos de los plastificantes mencionados. Preferiblemente, las dispersiones acuosas de Eudragit RS® y opcionalmente Eudragit RL® contienen citrato de trietilo.

Preferiblemente, un recubrimiento de liberación sostenida de la forma farmacéutica según la invención contiene plastificante en cantidades de desde el hasta el 50 % por peso, en particular preferiblemente del 10 al 40 % por peso y muy en particular preferiblemente del 10 al 30% por peso, con respecto a la cantidad del polímero utilizado. En casos individuales, por ejemplo para acetato de celulosa, también pueden utilizarse cantidades mayores

de plastificantes.

Además, un recubrimiento de liberación sostenida puede presentar otros adyuvantes habituales, conocidos para el experto, como por ejemplo, lubricantes, preferiblemente talco o monoestearato de glicerina, pigmentos colorantes, preferiblemente óxido de hierro o dióxido de titanio o tensioactivos, como por ejemplo, 30 Tween 80®.

El perfil de liberación obtenido del (de los) opioide(s) puede ajustarse además mediante posibilidades habituales, conocidas para el experto, como por ejemplo, mediante el grosor del recubrimiento o usando otros adyuvantes como constituyentes del recubrimiento. Adyuvantes adecuados son, por ejemplo, formadores de poros hidrófilos o dependientes del pH, como por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, acetato-ftalato de celulosa, acetato-succinato de hipromelosa, lactosa, polietilenglicol o manitol o polímeros solubles en agua, como por ejemplo, polivinilpirrolidona o celulosas solubles en agua, preferiblemente hipromelosa o hidroxipropilcelulosa.

Para la liberación del (de los) opioide(s), las formas farmacéuticas según la invención pueden presentar adicionalmente también un recubrimiento resistente a los jugos gástricos y/o que enmascara el sabor, que se disuelve en función del pH. Mediante este recubrimiento puede conseguirse que las formas farmacéuticas según la invención

pasen el tracto gástrico de manera no disuelta y el(los) opioide(s) se libere(n) sólo en el tracto intestinal.

El recubrimiento resistente a los jugos gástricos se basa preferiblemente en copolímeros de ácido metacrílico / alquilmecrilato, preferiblemente metacrilato de metilo, como copolímeros de ácido metacrílico o metacrilato de etileno con una relación molar de los monómeros respectivos de 1:1 a 1:2 como Eudragit L® o Eudragit S®, Eudragit L300-55®, Eudragit FS®.

10 Un recubrimiento de liberación sostenida puede aplicarse según métodos habituales, conocidos para el experto, como por ejemplo, mediante pulverización de disoluciones, dispersiones o suspensiones, mediante métodos de fusión o mediante métodos de pulverización en seco. Las
15 disoluciones, dispersiones o suspensiones pueden utilizarse en forma de disoluciones o dispersiones acuosas u orgánicas. En este sentido, se utilizan preferiblemente las dispersiones acuosas. Como disolventes orgánicos pueden emplearse alcoholes, por ejemplo etanol o isopropanol, cetona, como por ejemplo, acetona, ésteres, por ejemplo acetato de etilo, utilizándose preferiblemente alcoholes y cetona. Los métodos de recubrimiento se conocen a partir del estado de la técnica, por ejemplo, H. Sucker, editorial Georg Thieme, 1991, páginas 347 y siguientes. Se incorporan
20 en el presente documento como referencia y sirven como
25

parte de la revelación.

Si la forma farmacéutica según la invención se presenta en forma multiparticulada, el recubrimiento de liberación sostenida se aplica preferiblemente de manera
5 que las formas multiparticuladas que contienen el(los) opioide(s) se recubran tras su preparación con ayuda del método de lecho fluidizado con los polímeros correspondientes y opcionalmente otros adyuvantes a partir de medios acuosos y/u orgánicos, preferiblemente medios
10 acuosos, y se seque el recubrimiento, preferiblemente de manera simultánea, a las temperaturas habituales en el lecho 35 fluidizado.

Preferiblemente, el secado de un recubrimiento a base de poli(met)acrilato tiene lugar a temperaturas en el
15 intervalo de desde 30 hasta 50°C, en particular preferiblemente de desde 35 hasta 45°C. Para recubrimientos basados en celulosa, como por ejemplo, etilcelulosa, el secado tiene lugar preferiblemente a una temperatura en el intervalo de desde 50 hasta 100°C, en particular
20 preferiblemente en el intervalo de desde 55 hasta 65°C. Cuando sea necesario, tras el secado puede acoplarse una atemperación para obtener un perfil de liberación estable.

La liberación sostenida del principio activo desde la forma farmacéutica según la invención puede
25 conseguirse también mediante integración del(de los)

opioide(s) en una matriz de liberación sostenida. Como materiales para una matriz de liberación sostenida pueden emplearse preferiblemente polímeros hidrófilos, fisiológicamente compatibles, preferiblemente éteres de
5 celulosa, ésteres de celulosa y/o resinas acrílicas.

Se utilizan en particular preferiblemente etilcelulosa, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, ácido poli(met)acrílico y/o sus derivados, como sus sales, amidas o ésteres.

10 Si se emplean compuestos hidrófobos como matriz de liberación sostenida, pueden utilizarse ácidos grasos, alcoholes grasos o ésteres o éteres correspondientes o sus mezclas. Se utilizan en particular preferiblemente como compuestos hidrófobos, mono o diglicéridos de ácidos grasos
15 C_{12} - C_{30} y/o alcoholes grasos C_{12} - C_{30} y/o ceras o sus mezclas.

También es posible utilizar mezclas de los materiales de matriz hidrófilos e hidrófobos anteriormente mencionados. Preferiblemente, el componente (b) como agente que aumenta la viscosidad también puede servir como
20 material para una matriz de liberación sostenida, cuando la estructura de la forma farmacéutica según la invención lo permita.

Además, el componente (C) y el componente (O) opcionalmente presente, que sirven para lograr la
25 resistencia a la rotura necesaria según la invención de al

menos 500 N, preferiblemente 750 N, también pueden servir opcionalmente como materiales de matriz de liberación sostenida adicionales.

El experto conoce los compuestos de liberación sostenida correspondientes y los métodos para retardar la liberación de las formas farmacéuticas según la invención, así como para la aplicación de recubrimientos resistentes a los jugos gástricos, por ejemplo a partir de "Coated Pharmaceutical Dosage Forms - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials" de Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, la edición, 1998, Medpharm Scientific Publishers. La descripción bibliográfica correspondiente se incorpora en el presente documento como referencia y se considera parte de la manifestación.

Las formas farmacéuticas según la invención se adecuan para la toma oral, vaginal o rectal, preferiblemente oral una vez al día en humanos y animales.

La forma farmacéutica según la invención puede presentarse en forma multiparticulada, preferiblemente en forma de microcomprimidos, microgránulos, granulados, esferas, perlas o gránulos, opcionalmente introducidas en cápsulas o comprimidas para obtener comprimidos. Preferiblemente, las formas multiparticuladas presentan un tamaño o distribución de tamaños en el intervalo de desde

0,1 hasta 3 mm, en particular preferiblemente en el intervalo de desde 0,5 hasta 2 mm. En función de la forma farmacéutica deseada, se utilizan opcionalmente también los adyuvantes (B) habituales para la formulación de la forma
5 farmacéutica.

En una forma de realización especialmente preferida, la forma farmacéutica según la invención se encuentra en forma de un comprimido, una cápsula o en forma de un sistema terapéutico oral osmótico (OROS, "Oral
10 Release Osmotic System"), preferiblemente cuando está presente al menos todavía otro componente (a) - (f) que impide el abuso. La forma farmacéutica sólida, protegida frente al abuso según la invención se prepare preferiblemente mezclando los componentes (A), (C),
15 opcionalmente (O), opcionalmente al menos uno de los componentes (a) - (f) adicionales, que impiden el abuso, y opcionalmente los otros adyuvantes (B), como preferiblemente los compuestos de matriz de liberación sostenida, de manera que, en caso necesario, los
20 componentes (a)-(f) se mezclan separadamente con los componentes (C) y opcionalmente (O), y la mezcla resultante se moldea bajo la acción de una fuerza opcionalmente tras una granulación para dar la forma farmacéutica con acción de calor previa o simultánea.

25 La granulación puede llevarse a cabo según un

método de fusión o 30 según una granulación húmeda.

Esta(s) mezcla(s) de los componentes de la forma farmacéutica según la invención puede(n) tener lugar en un aparato de mezclado conocido para el experto. El aparato de
5 mezclado puede ser, por ejemplo, una mezcladora de rodillos, mezcladora con agitación, mezcladora-cortadora o mezcladora forzada.

La(s) mezcla(s) resultante(s) se moldea(n) preferiblemente de manera directa bajo la acción de una
10 fuerza para dar la forma farmacéutica según la invención con acción de calor previa y/o simultánea. Por ejemplo, la mezcla puede moldearse mediante compresión directa para dar comprimidos. En el caso de una compresión directa con acción de calor simultánea, las herramientas para preparar
15 comprimidos, es decir, el molde superior, el molde inferior y el troquel, se calientan brevemente al menos hasta la temperatura de ablandamiento del polímero (C) y al mismo tiempo se prensa.

En el caso de una compresión directa con acción
20 de calor previa, el producto a comprimir se calienta directamente antes de la formación de comprimidos hasta al menos la temperatura de ablandamiento del componente (C) y a continuación se comprime. La(s) mezcla(s) resultante(s) de los componentes (A), (C), opcionalmente (D), los
25 componentes (a)-(f) opcionalmente presentes y opcionalmente

otros adyuvantes (B), especialmente los compuestos de matriz de liberación sostenida, también puede(n) ser granulada(s) en primer lugar y a continuación ser moldeada(s) bajo la acción de una fuerza para dar la forma farmacéutica según la invención con acción de calor previa o simultánea.

También es posible moldear la mezcla resultante que contiene el principio activo y/o una o más de sus sales farmacéuticamente aceptables (A), así como opcionalmente adyuvantes (B) fisiológicamente compatibles como los componentes (a) a (f) y opcionalmente los compuestos de matriz de liberación sostenida y al menos un polímero (C) sintético o natural y opcionalmente una cera (O), bajo la acción de una fuerza para moldear la forma farmacéutica, opcionalmente aislar los productos moldeados y opcionalmente separarlos respectivamente por tamaños y, después o durante un calentamiento hasta al menos el punto de ablandamiento del componente (C), dejarlos bajo la acción de una fuerza hasta que los productos moldeados presenten una resistencia a la rotura de al menos 500 N, preferiblemente 750 N, opcionalmente dotar de un recubrimiento opcionalmente de una cubierta de liberación sostenida y opcionalmente mezclar de nuevo todos los productos moldeados. Una forma de proceder tal es también objeto de la solicitud de patente internacional

PCT/EP2004/014679, cuya divulgación correspondiente se incorpora en el presente documento como referencia y por lo tanto se considera como parte de la divulgación de la presente solicitud. Para el experto es conocido que en ese
5 caso a través de la utilización de antioxidantes se puede renunciar opcionalmente al mantenimiento de una atmósfera inerte durante el proceso de preparación.

Aparte de eso, el calentamiento necesario de la mezcla y/o de los productos moldeados antes o durante la
10 necesaria acción de una fuerza para alcanzar la resistencia a la rotura según la invención o bien una dureza de al menos 500 N, preferiblemente 750 N, puede conseguirse con ayuda de ultrasonidos. Una forma de proceder correspondiente es divulgada en la solicitud de patente
15 internacional PCT/EP2005/004225 y se incorpora en el presente documento como referencia y es por ello parte de la divulgación de la presente invención.

Si los componentes (c) y/o (d) y/o (f) están presentes en la forma farmacéutica según la invención, debe
20 tenerse en cuenta que están formulados de tal manera o dosificados en cantidades tan pequeñas que, en el caso de la aplicación correcta de la forma farmacéutica, no puedan desarrollar prácticamente ningún efecto perjudicial para el paciente o para la eficacia del(de los) opioide(s).

25 Si la forma farmacéutica según la invención

contiene el componente (d) y/o (f), la dosificación se elige de tal manera que, en el caso de una aplicación oral correcta, no se produzca ningún efecto negativo. Sin embargo, si la dosificación prevista de la forma farmacéutica se supera por descuido, especialmente en el caso de niños, o en caso de abuso, se producen malestar y/o náuseas y/o sabor desagradable. El experto puede determinar fácilmente mediante ensayos preliminares sencillos la cantidad respectiva del componente (d) y/o (f) que el paciente todavía tolera en el caso de la aplicación oral correcta.

Aparte de la práctica imposibilidad para pulverizar la forma farmacéutica según la invención, si para proteger a la forma farmacéutica se dispone que contenga los componentes (e) y/o (d) y/o (f), estos componentes deberían utilizarse en una dosificación tan alta que, en el caso de una aplicación abusiva de la forma farmacéutica, desencadenen un efecto negativo intenso al fármaco dependiente. Esto se consigue preferiblemente mediante una separación espacial al menos del(de los) opioide(s) de los componentes (e) y/o (d) y/o (f), de modo que preferiblemente el(los) opioide(s) se encuentren en al menos una subunidad (X) y los componentes (e) y/o (d) y/o (f) en al menos una subunidad (Y) y de modo que los componentes (e), (d) y (f) no desarrollen su acción durante

la toma y/o en el organismo, en el caso de una aplicación correcta de la forma farmacéutica, y el resto de los componentes de la formulación, especialmente los componentes (C) y opcionalmente (D), sean idénticos.

5 Si la forma farmacéutica según la invención presenta al menos 2 de los componentes (c) y (d) o (f), éstos pueden encontrarse respectivamente en las mismas o en diferentes subunidades (Y). Preferiblemente, si están presentes, todos los componentes (c) y (d) Y(f) se
10 encuentran en una y la misma subunidad (Y).

En el caso de una separación espacial en subunidad(es) (X) y subunidad(es) (Y) y con independencia de la disposición de estas subunidades en la forma farmacéutica, una subunidad (X) contiene el principio
15 activo en forma de liberación sostenida, de modo que ésta garantiza una administración única diaria en una liberación controlada.

Subunidades en el sentido de la presente invención son formulaciones sólidas que contienen en cada
20 caso, además de los adyuvantes habituales, conocidos para el experto, el(los) opioide(s), al menos un polímero (C) y opcionalmente al menos uno de los componentes (a) y/o (b) y/o (e) opcionalmente presentes o en cada caso al menos un polímero (C) y el(los) antagonista(s) y/o el emético (los
25 eméticos) y/o el componente (e) y/o el componente (f) y

opcionalmente al menos uno de los componentes (a) y/o (b) opcionalmente presentes, así como opcionalmente los compuestos de matriz de liberación sostenida. En este sentido, debe tenerse en cuenta que cada una de las subunidades se formula según el método anteriormente indicado.

Una ventaja esencial de la formulación separada del(de los) opioide(s) de los componentes (c) y/o (d) y/o (f) en subunidades (X) e (Y) de la forma farmacéutica según al invención consiste en que, en el caso de su aplicación correcta, los componentes (e) y/o (d) y/o (f) prácticamente no se liberan durante la toma y/o en el organismo o sólo se liberan en cantidades tan pequeñas que no desarrollan ningún efecto perjudicial para el paciente o para los resultados del tratamiento, o que durante el paso a través del organismo del paciente sólo se liberan en aquellos lugares de liberación en los que no se da una absorción suficiente para producir efecto. Preferiblemente, en el caso de una aplicación correcta de la forma farmacéutica, los componentes (e) y/o (d) y/o (f) prácticamente no se liberan en el organismo del paciente o el paciente no los percibe.

El experto comprende que estas condiciones anteriormente mencionadas pueden variar en función de los componentes (c), (d) y/o (f) utilizados respectivamente,

así como de la formulación de las subunidades o bien de la forma farmacéutica. La formulación óptima para la forma farmacéutica respectiva puede determinarse mediante ensayos preliminares sencillos. Es decisivo que las subunidades
5 respectivas contengan el polímero (C) y se formulen de la manera indicada.

Si el fármaco dependiente consigue, contra todo pronóstico, triturar una forma farmacéutica de este tipo que presente los componentes (e) y/o (e) y/o (d) y/o (f) en
10 subunidades (V) y obtener un polvo que debe extraerse con un agente de extracción adecuado, con la finalidad de la toma abusiva del (de los) opioide(s), se obtiene además del(de los) opioide(s), también los respectivos componentes (e) y/o (e) y/o (f) y/o (d) en una forma en la que no
15 pueden separarse fácilmente del(de los) opioide(s), de modo que durante la aplicación de la forma farmacéutica manipulada, especialmente en el caso de administración por vía oral y/o parenteral, desarrolla su efecto ya durante la toma y/o en el organismo y produce adicionalmente un efecto
20 negativo correspondiente al componente (c) y/o (d) y/o (f) en el fármaco dependiente o le disuade de intentar extraer el(los) opioide(s) mediante la coloración y así impide el abuso de la forma farmacéutica.

La formulación de una forma farmacéutica según la
25 invención en la que se ha llevado a cabo una separación

espacial del(de los) opioide(s) de los componentes (e), (d) y/o (e), preferiblemente mediante formulación en diferentes subunidades, puede tener lugar de diversas maneras, pudiendo encontrarse las subunidades correspondientes en la
5 forma farmacéutica según la invención, respectivamente, en cualquier disposición espacial unas con respecto a las otras, siempre que se cumplan las condiciones anteriormente mencionadas para la liberación de los componentes (e) y/o (d) por un lado y para la liberación del opioide,
10 concretamente una liberación controlada para una administración única diaria, por otro lado.

El experto comprende que el(los) componente(s) (a) y/o (b) opcionalmente también presentes pueden formularse en la forma farmacéutica según la invención,
15 preferiblemente tanto en las subunidades (X) e (V) respectivas, como también en forma de subunidades (V') independientes correspondientes a las subunidades (X) e (V), siempre que no se afecte a la protección de la forma farmacéutica frente al abuso, ni la liberación del opioide
20 durante 24 horas por el tipo de formulación, en el caso de la aplicación correcta, y el polímero (C) se formule de manera conjunta y la formulación se lleve a cabo según el método anteriormente indicado.

En una forma de realización preferida de la forma
25 farmacéutica según la invención, las subunidades (X) e (V)

se encuentran en forma multiparticulada, prefiriéndose los microcomprimidos, microcápsulas, microgránulos, granulados, esferas, perlas o gránulos (pellets), y eligiendo la misma forma, es decir, configuración, tanto para la subunidad (X) como la (V), para que no sea posible una separación de las subunidades (X) de las (V) mediante selección mecánica. Preferiblemente, las formas multiparticuladas presentan un tamaño en el intervalo de desde 0,1 hasta 3 mm, preferiblemente de 0,5 a 2 mm.

Las subunidades (X) e (Y) en forma multiparticulada también puede preferiblemente ser introducidas en una cápsula o ser prensadas para obtener un comprimido, de modo que las formulaciones finales respectivas se lleven a cabo de tal modo que las subunidades (X) e (Y) también se mantengan intactas en la forma farmacéutica resultante.

Las subunidades (X) y/o (Y) multiparticuladas respectivas con idéntica conformación tampoco deberían distinguirse visualmente entre sí, para que el fármaco dependiente no pueda separarlas mediante simple selección. Esto puede garantizarse por ejemplo mediante la aplicación de recubrimientos idénticos que pueden ejercer además de esta función de igualación, también otras funciones, como por ejemplo, la liberación sostenida de uno o varios opioide(s) o un acabado resistente a los jugos gástricos

y/o enmascaramiento del sabor de las subunidades respectivas.

En otra forma de realización preferida de la presente invención, las subunidades (X) e (Y) están
5 dispuestas respectivamente en forma de capas.

Preferiblemente, para esto, las subunidades (X) e (Y) en forma de capas en la forma farmacéutica según la invención están dispuestas verticalmente u horizontalmente la una con respecto a la otra, pudiendo encontrarse en cada
10 caso también una o varias subunidades (X) en forma de capas y una o varias subunidades (Y) en forma de capas en la forma farmacéutica, de modo que además de las series de capas (X)-(Y) o (X)-(Y)-(X) preferidas, también entra en consideración cualquier otra serie de capas, opcionalmente
15 en combinación con capas que contienen los componentes (a) y/o (b).

Igualmente se prefiere una forma farmacéutica según la invención en la que la subunidad (Y) constituye un núcleo que está recubierto completamente por la subunidad
20 (X) de liberación sostenida, pudiendo estar presente entre estas capas una capa de separación (Z). Una estructura correspondiente es adecuada preferiblemente también para las formas multiparticuladas anteriormente mencionadas, de modo que entonces ambas subunidades (X) e (Y), así como una
25 capa de separación (Z) opcionalmente presente, que debe

cumplir los requisitos de dureza según la invención, se formulan en una y la misma forma multiparticulada.

En otra forma de realización preferida de la forma farmacéutica según la invención, la subunidad (X) 5 constituye un núcleo que está recubierto por la subunidad (Y), de modo que esta última presente al menos un conducto que conduce desde el núcleo hasta la superficie de la forma farmacéutica.

Entre una capa de la subunidad (X) y una capa de 10 la subunidad (Y), la forma farmacéutica según la invención puede presentar, respectivamente, una o varias, preferiblemente una capa de separación (Z), opcionalmente expansible, para la separación espacial de la subunidad (X) de (Y).

15 Si la forma farmacéutica según la invención presenta las subunidades (X) e (Y) en forma de capa, así como una capa de separación (Z) opcionalmente presente, al menos parcialmente, en una disposición vertical u horizontal, ésta está presente preferiblemente en forma de 20 un comprimido, un producto de coextrusión o un producto de laminación.

En este caso, en una forma de realización especialmente preferida, puede estar recubierta completamente la superficie libre de la subunidad (Y), y 25 opcionalmente al menos una parte de la superficie libre de

la(s) subunidad(es) (X), y opcionalmente al menos una parte de la superficie libre de la(s) capa(s) de separación (Z) opcionalmente presente(s), con al menos una capa barrera (Z') que impide la liberación del componente (e) y/o (e) y/o (d) y/o (f). La capa barrera (Z') también debe cumplir los requisitos de dureza según la invención.

Iguualmente se prefiere especialmente una forma de realización de la forma farmacéutica según la invención que presenta una disposición vertical u horizontal de las capas de las subunidades (X) e (Y) y al menos una capa de empuje ("push") (p) dispuesta entre ellas, así como opcionalmente una capa de separación (Z), en la que todas las superficies libres de la estructura en capas compuesta por las subunidades (X) e (Y), la capa "push" y la capa de separación (Z) opcionalmente presente, están equipadas con un recubrimiento (E) semipermeable, que es permeable para un medio de liberación, es decir, normalmente un líquido fisiológico, y esencialmente impermeable para el(los) opioide(s) y para el componente (c) y/o (d) y/o (f) y de modo que este recubrimiento (E) en la zona de la subunidad (X) presenta al menos una abertura para la liberación del(de los) opioide(s).

El experto conoce una forma farmacéutica correspondiente, por ejemplo, con la denominación de sistema terapéutico oral osmótico (OROS), así como

materiales y métodos adecuados para su producción, entre otros, a partir de los documentos US 4.612.008, US 4.765.989 y US 4.783.337. Las descripciones correspondientes se incorporan en el presente documento
5 como referencia y se consideran como parte de la manifestación.

A partir del estado de la técnica, el experto conoce igualmente una forma farmacéutica osmótica que contiene un opioide analgésico y un colorante como agente
10 disuasorio (WO 03/015531). Preferiblemente, el núcleo del comprimido se compone de dos capas, una capa que contiene opioides y una capa "push", de modo que la capa 5 "push" contiene el colorante como agente disuasorio. La descripción correspondiente se incorpora en el presente
15 documento como referencia y se considera como parte de la divulgación.

En otra forma de realización preferida de la invención reivindicada, la subunidad (X) de la forma farmacéutica según la invención tiene la forma de un
20 comprimido, cuya banda lateral y opcionalmente una de las caras está cubierta con una capa barrera (Z') que contiene el componente (c) y/o (d) y/o (f).

El experto comprende que los adyuvantes utilizados en cada caso en la formulación de la forma
25 farmacéutica según la invención de la(s) subunidad(es) (X)

o (Y), así como opcionalmente de la(s) capa(s) de separación (Z) presentes y/o de la(s) capa(s) barrera (Z') varían en función de su disposición en la forma farmacéutica según la invención, del tipo de aplicación, así como en función del opioide respectivo, o bien de los componentes (a) y/o (b) y/o (e) opcionalmente presentes y del componente (c) y/o (d) y/o (f), manteniendo la liberación del principio activo durante horas. El experto conoce los materiales que disponen de las propiedades requeridas en cada caso. Si la liberación del componente (e) y/o (d) y/o (f) a partir de la subunidad (Y) de la forma farmacéutica según la invención se impide con ayuda de un recubrimiento, preferiblemente una capa barrera, la subunidad puede componerse de materiales habituales, conocidos para el experto, siempre que contenga al menos un polímero (C) para cumplir la condición de dureza de la forma farmacéutica según la invención.

Si no está prevista una capa barrera (Z') correspondiente para impedir la liberación del componente (c) y/o (d) y/o (f), los materiales de las subunidades deben elegirse de modo que se descarte prácticamente una liberación del respectivo componente (e) y/o (d) a partir de la subunidad (Y).

Para ello, pueden utilizarse preferiblemente los materiales enumerados a continuación, que también son

adecuados para la formación de la capa barrera. Los materiales preferidos son aquellos que se seleccionan del grupo que comprende alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, glucanos, escleroglucanos, mananos, xantanos, copolímeros de poli[bis(p-carboxifenoxi)propano y ácido sebácico], preferiblemente en una relación molar de 20:80 (puesto en el mercado bajo la denominación Polifeprosan 20®), carboximetilcelulosas, éteres de celulosa, ésteres de celulosa, nitrocelulosas, polímeros basados en ácido (met)acrílico, así como sus ésteres, poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polialquilenglicoles, óxidos de polialquileno, tereftalatos de polialquileno, poli(alcoholes vinílicos), poli(vinil éter), poli(éster vinílico), polivinilos halogenados, poliglicólidos, polisiloxanos, así como poliuretanos y sus copolímeros o mezclas.

Materiales especialmente adecuados pueden seleccionarse del grupo que comprende metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, hidroxibutilmetilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa (de peso molecular bajo, medio o alto), acetato-propionato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, triacetato de celulosa, sulfato de celulosa sódico, poli(metacrilato de metilo),

poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de butilo),
poli(metacrilato de isobutilo), poli(metacrilato de
hexilo), poli(metacrilato de isodecilo), poli(metacrilato
de laurilo), poli(metacrilato de fenilo), poli(acrilato de
5 metilo), poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de
isobutilo), poli(acrilato de octadecilo), polietileno,
polietileno de baja densidad, polietileno de elevada
densidad, polipropileno, polietilenglicol, óxido de
polietileno, tereftalato de polietileno, poli(alcohol
10 vinílico), poli(vinil isobutil éter), poli(acetato de
vinilo) y poli(cloruro de vinilo).

Copolímeros especialmente adecuados pueden
seleccionarse del grupo que comprende copolímeros de
metacrilato de butilo y metacrilato de isobutilo,
15 copolímeros de metil vinil éter y ácido maleíco con elevado
peso molecular, copolímeros de metil vinil éter y éster
monoetílico de ácido maleíco, copolímeros de metil vinil
éter y anhídrido de ácido maleíco, así como copolímeros de
alcohol vinílico y acetato de vinilo.

20 Otros materiales adecuados para formular la capa
barrera son almidones, policaprolactona rellena
(W098/20073), poliéster amidas alifáticas (DE 19 753 534
A1, DE 19 800 698 A1, EP O 820 698 A1), poliéster uretanos
alifáticos y aromáticos (DE 19822979), poli(alcanoatos de
25 hidroxilo), especialmente poli(butirato de hidroxilo),

poli(valeriato de hidroxilo), caseína (DE 4 309 528), polilactidas y copolilactidas (EP O 980 894 A1). Las descripciones correspondientes se incorporan en el presente documento como referencia y se consideran como parte de la
5 revelación.

Opcionalmente, los materiales anteriormente mencionados pueden mezclarse con otros adyuvantes habituales, conocidos para el experto, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en monoestearato de
10 glicerilo, derivados de triglicéridos semi-sintéticos, glicéridos semi-sintéticos, aceite de ricino hidrogenado, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, polivinilpirrolidona, gelatina, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de sodio, talco, benzoato de
15 sodio, ácido bórico y sílice coloidal, ácidos grasos, triglicéridos sustituidos, glicéridos, polioxialquilenglicoles y sus derivados.

Si la forma farmacéutica según la invención presenta una capa de separación (Z'), ésta puede estar
20 compuesta preferiblemente de los materiales descritos anteriormente para la capa barrera, al igual que la subunidad (Y) no recubierta. El experto comprende que también puede controlarse la liberación del (de los) opioide(s) y/u opiáceo(s) y/o del componente (c) y/o (d) a
25 partir de la subunidad respectiva mediante el grosor de la

capa de separación.

La forma farmacéutica según la invención muestra una liberación controlada del principio activo durante al menos 24 horas y se adecua así para la administración una
5 vez al día.

Método para determinar la resistencia a la rotura

Para comprobar si un material puede utilizarse como componente (C) o (D), el material se prensa para obtener un comprimido con un diámetro de 10 mm y una altura
10 de 5 mm con una fuerza de 150 N, a una temperatura correspondiente al menos al punto de ablandamiento del polímero y determinada con ayuda de un diagrama DSC del material. Con estos comprimidos así producidos, se determina la resistencia a la rotura según el método para
15 determinar la resistencia a la rotura de comprimidos, publicado en la Farmacopea Europea 1997, página 143, 144, método No. 2.9.8. utilizando el equipo descrito a continuación. Como equipo para la medición se utiliza una máquina de ensayo de materiales de Zwick "Zwick Z 2.5", una
20 máquina de ensayo de materiales con Fmax 2,5 kN, con un curso transversal de 1150 mm como máximo, que se ajusta a través de una conformación con ayuda de una columna y un husillo, una zona de trabajo libre hacia atrás de 100 mm, velocidad de ensayo ajustable entre 0.1 y 800 mm/min y un
25 software: testControl. Para la medición se utiliza un

pistón de fuerza con piezas insertadas que pueden atornillarse y un cilindro (diámetro 10 mm), un registrador de fuerzas F_{max} . 1 kN, diámetro de 8 mm, clase 0.5 a partir de 10 N, clase 1 a partir de 2 N según la norma ISO 7500-1, con certificado de precisión del fabricante M según la norma DIN 55350-18, (fuerza bruta de Zwick F_{max} 1,45 kN) (todos los equipos de la empresa Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Alemania) con el número de pedido BTC-FR 2.5 TH. 009 para la máquina de ensayo, con el número de pedido BTC-LC 0050N. P01 para el registrador de fuerzas, con el número de pedido 80 70000 S06 para sistema de centrado.

Figura 1 muestra la medición de la resistencia a la rotura de un comprimido, en particular el sistema de ajuste (6) del comprimido (4) utilizado antes y durante la medición. Además se sujeta el comprimido (4) entre la placa de presión superior (1) y la placa de presión inferior (3) del sistema para ejercer presión, no representado, con ayuda de dos sistemas de sujeción de dos partes, las cuales cada una están unidas con la placa de presión superior o bien inferior tras el ajuste de la distancia (5) necesaria para la colocación y centrado del comprimido a analizar (no está representado). Para el ajuste de la distancia (5) pueden moverse los sistemas de sujeción de dos partes cada uno sobre la placa de presión, sobre la que están insertados, horizontalmente hacia fuera o hacia dentro.

También se clasifican como resistentes a la rotura para una determinada la fuerza, aquellos comprimidos en los que no puede observarse rotura alguna, pero en los que quizás se produjo una deformación plástica del comprimido por acción de la fuerza. En el caso de las formas farmacéuticas obtenidas según la invención, la resistencia a la rotura se determina según el método de medición descrito, siendo analizadas igualmente formas farmacéuticas distintas de los comprimidos.

10 A continuación se ilustra la invención por medio de ejemplos. Estas ilustraciones son solamente a modo de ejemplo y no limitan la enseñanza general de la invención.

Ejemplo 1

a) Producción de un comprimido que contiene
15 oxicodona protegido frente al abuso Las cantidades indicadas en la tabla 1 de clorhidrato de oxicodona, polvo de poli(óxido de etileno) e hipromelosa (Metholose 90 SH 100 000) como material de matriz de liberación sostenida se mezclaron en una mezcladora de caída libre. Las
20 herramientas de compresión que estaban compuestos de troquel, pistón superior e inferior con un diámetro de 10 mm, se calentaron en una estufa a 90°C. Con las herramientas calientes se prensaron en cada caso 600 mg de la mezcla en polvo, manteniéndose la presión de prensado
25 durante al menos 15 segundos.

Tabla 1

	Componentes	Por comprimido	Mezcla total
	Oxicodona HCl	80,0 mg	40,0 g
	Poli(óxido de etileno), NF, PM 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	470,0 mg	235,0 g
5	Hipromelosa 100 000 mPos (Metholose 90 SH 100 000)	50,0 mg	25,0 g
	Peso total	600,0 mg	300,0 g

La resistencia a la rotura de los comprimidos se determina mediante el método anteriormente descrito. En el caso de una fuerza de 500 N, no apareció rotura alguna. Los comprimidos no pudieron ser triturados ni con un martillo ni con ayuda de un mortero o pistilo.

Liberación in Vitro a partir de los comprimidos producidos según a) La liberación in Vitro de clorhidrato de oxicodona a partir de los comprimidos producidos según a) se determinó en un equipo de agitación de paletas planas con plomos según el método descrito en la Farmacopea Europea (European Pharmacopeia). La temperatura del medio de liberación fue de 37°C y la velocidad de rotación del agitador de 75 min'. Como medio de liberación se utilizaron 600 ml de jugo intestinal a pH de 6,8. Se determinó espectrofotométricamente la cantidad de oxicodona liberada en cada caso en el medio de disolución en un momento determinado. La cantidad porcentual liberada, con respecto a la cantidad total de clorhidrato de oxicodona, en un

momento determinado se representa en la tabla 2.

Tabla 2

Tiempo, min.	Cantidades liberadas, % en peso
30	11
240	40
480	61
720	76
1080	92
1440	97

REIVINDICACIONES

1. Forma farmacéutica oral, protegida frente al abuso, con liberación controlada de opioides para una administración
5 única diaria, caracterizada porque comprende al menos un opioide (A) con potencial de crear dependencia y/o uno de sus compuestos fisiológicamente compatibles, al menos un polímero (C) sintético y/o natural, opcionalmente al menos un adyuvante de matriz de liberación sostenida,
10 opcionalmente al menos un recubrimiento de liberación sostenida, opcionalmente al menos un adyuvante (B) fisiológicamente compatible, opcionalmente al menos una cera (D), de modo que el componente (C) y/o (D) presenta, respectivamente, una resistencia a la rotura de al menos
15 500 N y el(los) componente(s) (C) y opcionalmente (D) está presente en tales cantidades, que la forma de dosificación presenta una resistencia a la rotura de al menos 500 N.

2. Forma farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque el opioide es al menos un opioide
20 seleccionado del grupo que comprende oxicodona, hidromorfona, morfina, oximorfona, tramadol, sus estereoisómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros en cualquier mezcla, sus compuestos fisiológicamente compatibles, preferiblemente sales
25 fisiológicamente compatibles, muy en particular

preferiblemente clorhidratos o sulfatos o sacarinos y solvatos, y sus derivados, preferiblemente ésteres, éteres o amidas.

3. Forma farmacéutica según la reivindicación 1,
5 caracterizada porque como opioide se utiliza al menos un opioide seleccionado del grupo que comprende (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol, (1RS, 2RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1(3-metoxi-fenil)-ciclohexano-1,3-diol, (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol,
10 sus sales fisiológicamente compatibles, preferiblemente clorhidratos, sulfatos, sacarinos, enantiómeros, estereoisómeros, diastereómeros y racematos fisiológicamente compatibles y sus derivados fisiológicamente compatibles, preferiblemente éteres,
15 ésteres o amidas.

4. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque se presenta en forma de un comprimido.

5. Forma farmacéutica según una de las
20 reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque se presenta en forma multiparticulada, preferiblemente en forma de microcomprimidos, microgránulos, granulados, esferas, perlas o gránulos (pellets), opcionalmente prensada para obtener comprimidos o introducida en cápsulas.

25 6. Forma farmacéutica según una de las

reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque el polímero (C) es al menos un polímero seleccionado del grupo que comprende poli(óxidos de alquilenos), polietilenos, polipropilenos, poli(cloruros de vinilo), policarbonatos, poliestirenos, poli(met)acrilatos, sus copolímeros y mezclas de al menos dos representantes de los citados polímeros o clases de polímeros.

7. Forma farmacéutica según la reivindicación 6, caracterizada porque el poli(óxido de alquilenos) es un poli(óxido de metileno), poli(óxido de etileno) y/o poli(óxido de propileno).

8. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque como polímero (C) está presente un poli(óxido de etileno) de elevado peso molecular.

9. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque el polímero (C) es un polímero soluble en agua o expansible en agua.

10. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque el poli(óxido de etileno) (C) tiene un peso molecular de al menos 0.5 millones.

11. Forma farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizada porque el peso molecular del poli(óxido de etileno) (C) es de al menos 1 millón.

12. Forma farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizada porque el peso molecular del poli(óxido de etileno) (C) es de 1-15 millones.

13. Forma farmacéutica según una de las 5 reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque como cera (D) está presente al menos una cera natural, semi-sintética y/o sintética con un punto de ablandamiento de al menos 60°C.

14. Forma farmacéutica según la reivindicación 13, caracterizada porque la cera (D) es cera de carnauba o 10 cera de abeja.

15. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizada porque el componente de polímero (C) se utiliza en una cantidad de al menos 20% por peso, preferiblemente en una cantidad de 35 a 99.9% por peso, en particular preferiblemente en una cantidad de al 15 menos 50% por peso, muy en particular preferiblemente de al menos 60% por peso, con respecto al peso total de la forma farmacéutica.

16. Forma farmacéutica según una de las 20 reivindicaciones 1 a 15, caracterizada porque el opioide está presente en una matriz de liberación sostenida.

17. Forma farmacéutica según la reivindicación 16, caracterizada porque el componente (C) y/o el componente (D) también sirve como componente de matriz de 25 liberación sostenida.

18. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizada porque al menos un adyuvante (B) sirve como material para la matriz de liberación sostenida.

5 19. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizada porque presenta un recubrimiento, preferiblemente un recubrimiento de liberación sostenida y/o que enmascara el sabor.

10 20. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizada porque presenta como adyuvante (B) al menos uno de los siguientes componentes (a)-(f) que evitan el abuso: a) al menos una sustancia que irrita la cavidad nasal y/o faríngea, b) al menos un agente que aumenta la viscosidad que, con ayuda de una cantidad
15 mínima necesaria de un líquido acuoso, preferiblemente en forma de un extracto acuoso obtenido a partir de la forma farmacéutica, forma un gel que preferiblemente al introducirlo en otra cantidad de un líquido acuoso se sigue distinguiendo visualmente, c) al menos un antagonista para
20 el principio activo con potencial de crear dependencia, d) al menos un emético, e) al menos un colorante como agente disuasorio, f) al menos una sustancia amarga.

21. Forma farmacéutica según la reivindicación 20, caracterizada porque el agente irritante según el
25 componente (a) provoca un escozor, un picor, un estornudo,

un aumento de la secreción o una combinación de al menos dos de estas irritaciones.

22. Forma farmacéutica según la reivindicación 20 o 21, caracterizada porque el agente irritante según el
5 componente (a) se basa en una o varias sustancias de al menos una droga de sustancia picante.

23. Forma farmacéutica según la reivindicación 22, caracterizada porque la droga de sustancia picante es al menos una droga seleccionada del grupo que consiste en
10 *Allii sativi Bulbus*, *Asari Rhizoma* c. *Herba*, *Calami Rhizoma*, *Capsici fructus* (pimiento picante), *Capsici fructus acer* (pimienta de cayena), *Curcumae longae Rhizoma*, *Curcumae xanthorrhizae Rhizoma*, *Galangae Rhizoma*, *Myristicae Semen*, *Piperis nigrí fructus* (pimienta), *Sinapis*
15 *alba (Erucae) Semen*, *Sinapis nigrí Semen*, *Zedoariae Rhizoma* y *Zingiberis Rhizoma*, en particular preferiblemente al menos una droga seleccionada del grupo que consiste en *Capsici fructus* (pimiento picante), *Capsici Fructus acer* (pimienta de cayena) y *Piperis nigrí fructus* (pimienta).

20 24. Forma farmacéutica según la reivindicación 22 o 23, caracterizada porque el principio activo de la droga de sustancia picante está presente como un compuesto de o-metoxi(metil)-fenol, un compuesto de amidas ácidas, es un aceite de mostaza o un compuesto de sulfuro o se deriva de
25 uno de tales compuestos.

25. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 22 a 24, caracterizada porque la sustancia de la droga de sustancia picante es al menos una sustancia seleccionada del grupo que comprende miristicina, elemicina, isoeugenol, beta-asarona, safrol, gingeroles, xantorrizol, capsaicinoides, preferiblemente capsaicina, piperina, preferiblemente trans-piperina, glucosinolatos, preferiblemente basados en aceites de mostaza no volátiles, en particular preferiblemente basados en aceite de p-hidroxibencilmostaza, aceite de metilmercapto-mostaza o aceite de metilsulfonil-mostaza, y un compuesto derivado de estas sustancias.

26. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 20 a 25, caracterizada porque el componente (b) es al menos un agente que aumenta la viscosidad seleccionado del grupo que comprende celulosa microcristalina con el 11 % por peso de carboximetilcelulosa sódica (Avicel® RC 591), carboximetilcelulosa sódica (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), poli(ácido acrílico) (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), harina de semilla de algarroba (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), pectinas de frutas cítricas o manzanas (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), almidón de maíz de cera (C*Gel 04201®), alginato de sodio (Frimulsion ALG (E401)®), harina de

semilla de guar (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), iota-carragenina (Frimulsion D021®), goma karaya, goma gellan (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), galactomanano (Meyprogat 150 ®), harina de semilla de tara (Polygum 43/1®), alginato
5 de propilenglicol (Protanal-Ester SD-LB®), pectina de manzana, hialuronato de sodio, tragacanto, goma de tara (Vidogum SP 200®), polisacárido fermentado - goma welan (K1A96) y goma xantano (Xantural 180®).

27. Forma farmacéutica según una de las
10 reivindicaciones 20 a 26, caracterizada porque el componente (c) es al menos un antagonista opioide.

28. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 20 a 27, caracterizada porque el emético según el componente (d) se basa en una o varias sustancias
15 de *Ipecacuanhae radix* (raíz de ipecacuana), preferiblemente en la sustancia emetina, y/o es apomorfina.

29. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 20 a 28, caracterizada porque el componente (e) es al menos un colorante fisiológicamente
20 compatible.

30. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 20 a 29, caracterizada porque el componente (f) es al menos una sustancia amarga seleccionada del grupo que comprende aceites aromáticos,
25 preferiblemente esencia de menta, esencia de eucalipto,

esencia de almendra amarga, mentol y sus mezclas, aromas frutales, preferiblemente de limones, naranjas, limas, pomelo y sus mezclas de al menos dos componentes, benzoato de denatonio o sus mezclas de al menos dos componentes.

5 31. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 20 a 30, caracterizada porque el principio activo (A) se encuentra separado espacialmente del componente (c) y/o (d) y/o (f), preferiblemente sin contacto directo, encontrándose el principio activo y/o los
10 principios activos (A) preferiblemente en al menos una subunidad (X) y los componentes (c) y/o (d) y/o (f) en al menos una subunidad (Y), y sin que los componentes (c) y/o (d) y/o (f) desarrollen su actividad en el cuerpo o bien durante la toma desde la subunidad (Y) en el caso de una
15 administración correcta.

 32. Método para la producción de una forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 31, caracterizado porque (1) se mezclan los componentes (A), (C), opcionalmente (B) y opcionalmente (D) y opcionalmente
20 compuestos de matriz de liberación sostenida, de tal modo que los componentes (a) a (f) opcionalmente presentes, en caso necesario, se mezclan separadamente con adición del componente (C) y opcionalmente (D), (2) la mezcla o las mezclas resultante(s) se moldea(n) bajo la acción de una
25 fuerza y con acción de calor previa o simultánea

opcionalmente tras una granulación para obtener la forma farmacéutica y opcionalmente se dota de un recubrimiento de liberación sostenida.

33. Método según la reivindicación 32,
5 caracterizado porque la granulación se lleva a cabo según un método de fusión.

34. Método según la reivindicación 32,
caracterizado porque la granulación se lleva a cabo según una granulación húmeda.

10 35. Método para la producción de una forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 31, caracterizado porque (1) se moldea una mezcla que contiene los componentes (A), (C), opcionalmente (B) y opcionalmente (D) y opcionalmente compuestos de matriz de liberación
15 sostenida, así como los componentes (a) a (f) opcionalmente presentes opcionalmente como mezcla separada, bajo la acción de una fuerza para dar productos moldeados, (2) opcionalmente se individualizan los productos moldeados obtenidos y opcionalmente se separan respectivamente por
20 tamaños y (3) los productos moldeados se dejan bajo la acción de una fuerza, después de o durante un calentamiento hasta al menos el punto de ablandamiento del componente (C), hasta que los productos moldeados presenten una resistencia a la rotura de al menos 500 N, (4)
25 opcionalmente se dotan de un recubrimiento, preferiblemente

un recubrimiento de liberación sostenida y/o que enmascara el sabor y opcionalmente se mezclan de nuevo todos los productos moldeados.

36. Forma farmacéutica obtenible mediante el
5 método según una o varias de las reivindicaciones 32 a 35.

RESUMEN

La presente invención se relaciona con una forma farmacéutica oral, protegida frente al abuso, con liberación controlada de opioides para una administración única diaria, caracterizada porque comprende al menos un opioide (A) con potencial de crear dependencia, al menos un polímero (C) sintético o natural, opcionalmente adyuvantes de matriz de liberación sostenida, opcionalmente al menos un recubrimiento de liberación sostenida, adyuvantes (B) fisiológicamente compatibles, opcionalmente una cera (D) y de modo que el componente (C) y/o (D) presenta, respectivamente, una resistencia a la rotura de al menos 500 N, preferiblemente 750 N.

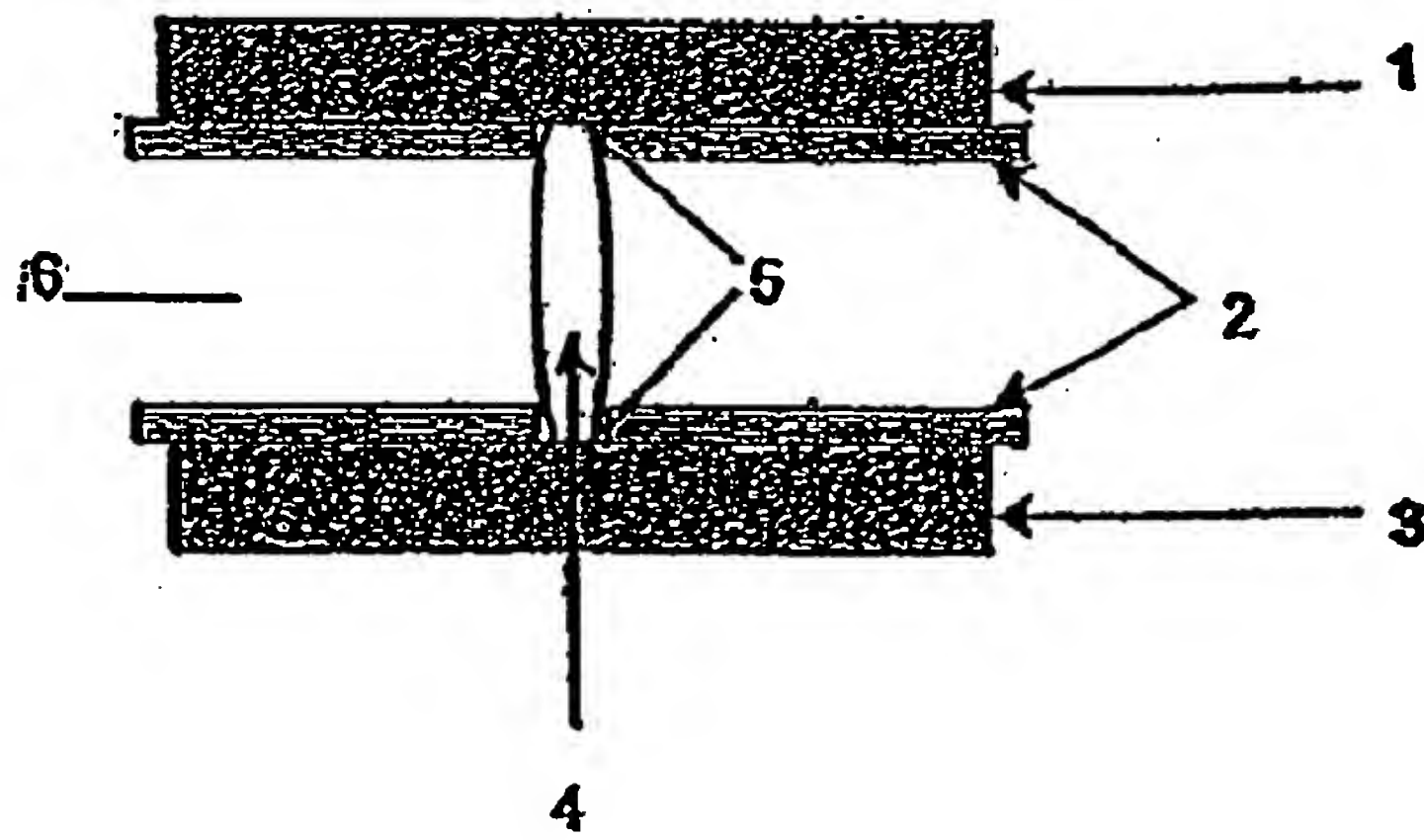


FIG..1